A18

SOLID COMPOSITION COMPRISING COMPOUND UNSTABLE TO OXYGEN AND METHOD FOR STABILIZING IT

Patent number:	JP2003246733
Publication date:	2003-09-02
Inventor:	YAMASHITA AKIO; HIRASHIMA NAOKI; NONOMURA MUNEO
Applicant:	TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD
Classification:	
- international:	A61K31/4035; A61K9/28; A61K47/22; A61P21/00; A61P25/14; A61P25/16; A61P25/18; A61P25/28; B65D81/20; B65D81/26
- european:	
Application number:	JP20020366133 20021218
Priority number(s):	JP20010386309 20011219; JP20020366133 20021218

Abstract of **JP2003246733**

<P>PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a stable pharmaceutical preparation by stabilizing a solid composition comprising a nitrogen-containing condensed heterocyclic compound unstable to oxygen. <P>SOLUTION: Stabilization can be achieved by holding an equilibrium water content to be at least 10% and/or compounding ascorbic acid or a salt thereof. The stabilization can be also achieved by previously applying a film coating containing no light screen. In addition, the stabilization can be achieved by utilizing one or more packaging states for the solid composition selected from a packaging with a suppressed oxygen permeation, a packaging by gas replacement, a vacuum packaging and a packaging sealing an oxygen scavenger. <P>COPYRIGHT: (C)2003,JPO

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

(19)日本国特許庁（ＪＰ）　(12)公開特許公報（Ａ）　(11)特許出願公開番号
特開2003－246733
（P2003－246733A）
(43)公開日　平成15年９月２日(2003.9.2)

(51)Int.Cl.⁷	識別記号	Ｆ Ｉ	テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　31/4035		Ａ６１Ｋ　31/4035	３Ｅ０６７
9/28		9/28	４Ｃ０７６
47/22		47/22	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ　21/00		Ａ６１Ｐ　21/00	
25/14		25/14	

審査請求　未請求　請求項の数15　ＯＬ　（全 21 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2002－366133(P2002－366133)
(22)出願日　平成14年12月18日(2002.12.18)
(31)優先権主張番号　特願2001－386309(P2001－386309)
(32)優先日　平成13年12月19日(2001.12.19)
(33)優先権主張国　日本（ＪＰ）

(71)出願人　000002934
武田薬品工業株式会社
大阪府大阪市中央区道修町四丁目１番１号
(72)発明者　山下　明生
大阪府豊中市東豊中町４丁目13番２－202号
(72)発明者　平嶋　直樹
神奈川県鎌倉市梶原２丁目26番５－202号
(72)発明者　野々村　宗夫
大阪府豊中市春日町５丁目10番13－103号
(74)代理人　100062144
弁理士　青山　葆　（外２名）

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　酸素に不安定な化合物を含有する固形組成物およびその安定化方法

(57)【要約】
【課題】　酸素に不安定な含窒素縮合複素環化合物を含有する固形組成物を安定化し、安定な製剤を得る。
【解決手段】平衡水分量が１０％以上に保持すること、および／またはアスコルビン酸もしくはその塩を配合することにより安定化を達成する。遮光剤を含まないフィルムコーティングを予め施すことにより安定化を達成する。固形組成物を、酸素透過を抑制した包装、ガス置換包装、真空包装および脱酸素剤封入包装から選択される１または２以上の包装形態することにより安定化を達成する。

【特許請求の範囲】

【請求項１】　酸素に不安定な含窒素縮合複素環化合物を含有する固形組成物であって、［１］平衡水分量が１０％以上に保持すること、および／または［２］アスコルビン酸もしくはその塩を配合することにより安定化された固形組成物。

【請求項２】　含窒素縮合複素環化合物が、式

【化１】



〔式中、Ａ環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、Ｂ環はＤ以外に、ハロゲン、置換されていてもよい複素環または置換されていてもよい炭化水素基で置換されていてもよい４～７員含窒素複素環を示し、Ｄは水素原子、置換されていてもよく、かつ縮合環を有していてもよい複素環基または置換されていてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩である請求項１記載の固形組成物。

【請求項３】　含窒素縮合複素環化合物がイソインドリン化合物である請求項１記載の固形組成物。

【請求項４】　含窒素縮合複素環化合物が（Ｒ）－（＋）－５，６－ジメトキシ－２－［２，２，４，６，７－ペンタメチル－３－（４－メチルフェニル）－２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－５－イル］イソインドリン、（Ｒ）－（＋）－５，６－ジメトキシ－２－［２，２，４，６，７－ペンタメチル－３－（１－メチルエチルフェニル）－２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－５－イル］イソインドリン、（Ｒ）－（＋）－５，６－ジメトキシ－２－［２，２，４，６，７－ペンタメチル－３－（４－ブロモフェニル）－２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－５－イル］イソインドリンまたはその塩である請求項３記載の固形組成物。

【請求項５】　遮光フィルムコーティングされている請求項２記載の固形組成物。

【請求項６】　遮光剤を含まないフィルムコーティングを予め施されている請求項５記載の固形組成物。

【請求項７】　請求項１～６いずれか１項記載の固形組成物を、酸素透過を抑制した包装、ガス置換包装、真空包装および脱酸素剤封入包装から選択される１または２以上の包装形態で包装してなる包装製品。

【請求項８】　式

【化２】



〔式中、Ａ環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、Ｂ環はＤ以外に、ハロゲン、置換されていてもよい複素環または置換されていてもよい炭化水素基で置換されていてもよい４～７員含窒素複素環を示し、Ｄは水素原子、置換されていてもよく、かつ縮合環を有していてもよい複素環基または置換されていてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩、およびアスコルビン酸またはその塩を含有し、フィルムコーティングを予め施すことなしに遮光フィルムコーティングされてあり、平衡水分量が１０％以上である固形組成物が、窒素置換包装されてなる包装製品。

【請求項９】　酸素に不安定な含窒素縮合複素環化合物を含む固形組成物の安定化方法であって、［１］該固形組成物の平衡水分量を１０％以上に保持すること、［２］該固形組成物にアスコルビン酸もしくはその塩を配合すること、および／または［３］該固形組成物を、酸素透過を抑制した包装、ガス置換包装、真空包装および脱酸素剤封入包装から選択される１もしくは２以上の包装形態で包装することを含む方法。

【請求項１０】　含窒素縮合複素環化合物が、式

【化３】



〔式中、Ａ環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、Ｂ環はＤ以外に、ハロゲン、置換されていてもよい複素環または置換されていてもよい炭化水素基で置換されていてもよい４～７員含窒素複素環を示し、Ｄは水素原子、置換されていてもよく、かつ縮合環を有していてもよい複素環基または置換されていてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩である請求項９記載の方法。

【請求項１１】　含窒素縮合複素環化合物がイソインドリン化合物である請求項９記載の方法。

【請求項１２】　含窒素縮合複素環化合物が（Ｒ）－（＋）－５，６－ジメトキシ－２－［２，２，４，６，７－ペンタメチル－３－（４－メチルフェニル）－２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－５－イル］イソインドリン、（Ｒ）－（＋）－５，６－ジメトキシ－２－［２，２，４，６，７－ペンタメチル－３－（１－メチルエチルフェニル）－２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－５－イル］イソインドリン、（Ｒ）－（＋）－５，６－ジメトキシ－２－［２，２，４，６，７－ペンタメチル－３－（４－ブロモフェニル）－２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－５－イル］イソインドリンまたはその塩である請求項９記載の安定化方法。

【請求項１３】　［１］酸素に不安定な化合物、および［２］該化合物よりも酸化され難い酸化防止剤を含有し、平衡水分量が１０％以上に保持されている、安定化された固形組成物。

【請求項１４】　請求項１３記載の組成物を、酸素透過を抑制した包装、ガス置換包装、真空包装および脱酸素剤封入包装から選択される１もしくは２以上の包装形態で包装してなる包装製品。

【請求項１５】　酸素に不安定な化合物を含有する固形組成物の安定化方法であって、［１］該組成物の平衡水分量を１０％以上に保持すること、［２］該組成物に該化合物よりも酸化され難い酸化防止剤を配合すること、および／または［３］該固形組成物を、酸素透過を抑制した包装、ガス置換包装、真空包装および脱酸素剤封入包装から選択される１もしくは２以上の包装形態で包装することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】本発明は、酸素に不安定な化合物を含有する固形組成物およびその安定化方法に関する。

【０００２】

【従来の技術】含窒素縮合複素環化合物は種々の医薬として用いられており、最近、ベンゼン環と４～７員含窒素飽和複素環とが縮合した含窒素縮合複素環化合物、特に、ベンゾフラン環を窒素原子の置換基として有するイソインドリン化合物が神経再生促進薬および／または神経幹細胞等の分化促進薬等として研究されている。該化合物は、アルツハイマー病等の治療薬として注目をあびている。このような神経再生促進作用を有する含窒素縮合複素環化合物としては、例えば、WO００／３４２６２などに記載された化合物が知られている。しかしながら、含窒素縮合複素環化合物、特に、イソインドリン化合物を含め、ベンゼン環と含窒素７員環以下の環が縮合した化合物は、ベンゼン環と含窒素８員環以上の環が縮合した化合物と比較して歪が大きく不安定である。例えば、製薬工程や製剤工程での粉砕などの過程では、表面積が大きくなり、酸素との接触面積が大きくなる。これにより、化合物中の飽和環が酸化され水素を放出して芳香環に変化するなどの現象が生じる。このように、これらの化合物は、固体状態では酸素に対して不安定であり、また光に対しても不安定である。一方、一般的には、製剤（例、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤）では、製剤処方中の他成分との強い相互作用により、化合物単独以上に化合物の安定性が低くなる。このため、製造時および経日的な含量低下、着色変化が著しくなることが通常である。これらの不安定性を解消するために、製剤化検討において配合性試験等を行い、より適合性の良好な賦形薬が選択して、適切な安定化が図られる。しかしながら、これらの手法は一般的であるものの、適切な賦形薬の組み合わせによる処方および安定化策は、化合物特有の物性に支配されるため、特異的に検討を実施し取捨選択する必要があり、当業者といえども容易に得られるものではない。

【０００３】

【特許文献１】国際公開第００／３４２６２号パンフレット

【０００４】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、酸素に不安定な化合物を含有する固形組成物を安定化することを目的とする。特に、本発明は、酸素に不安定な含窒素縮合複素環化合物を含有する固形組成物を安定化し、安定な製剤を得ることを目的とする。

【０００５】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記のような事情に鑑み、酸素に対して不安定な含窒素縮合複素環化合物の安定化について検討した結果、該含窒素縮合複素環化合物のバルクが製剤化により安定化することを見出した。また、該含窒素縮合複素環化合物を含有する医薬組成物に遮光コーティングを施し、組成物の平衡水分をコントロールすることによって安定化が達成され、さらに、必要に応じて、①アスコルビン酸もしくはその塩を配合すること、および／または②いわゆるアンカーコーティングとして遮光剤を含まないフィルムを予め施すことにより安定化できることを見出した。さらに、これらの安定化法と包装形態での安定化と組み合わせることも有効であることを見出し、さらに研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

【０００６】すなわち、本発明は、（１）　酸素に不安定な含窒素縮合複素環化合物を含有する固形組成物であって、［１］平衡水分量が１０％以上に保持すること、および／または［２］アスコルビン酸もしくはその塩を配合することにより安定化された固形組成物、（２）　含窒素縮合複素環化合物が、式

【化４】



〔式中、Ａ環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、Ｂ環はＤ以外に、ハロゲン、置換されていてもよい複素環または置換されていてもよい炭化水素基で置換されていてもよい４～７員含窒素複素環を示し、Ｄは水素原子、置換されていてもよく、かつ縮合環を有していてもよい複素環基または置換されていてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩（以下、化合物（Ｉ）と称する場合がある）である上記（１）記載の固形組成物、（３）　含窒素縮合複素環化合物がイソインドリン化合物である上記（１）記載の固形組成物、（４）　含窒素縮合複素環化合物が（Ｒ）－（＋）－５，６－ジメトキシ－２－［２，２，４，６，７－ペンタメチル－３－（４－メチルフェニル）－２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－５－イル］イソインドリン（以下、化合物Ａと称する場合がある）、（Ｒ）－（＋）－５，６－ジメトキシ－２－［２，２，４，６，７－ペンタメチル－３－（１－メチルエチルフェニル）－２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－５－イル］イソインドリン（以下、化合物Ｂと称する場合がある）、（Ｒ）－（＋）－５，６－ジメトキシ－２－［２，２，

4，6，7－ペンタメチル－3－（4－ブロモフェニル）－2，3－ジヒドロ－1－ベンゾフラン－5－イル］イソインドリン（以下、化合物Cと称する場合がある）またはその塩である上記（3）記載の固形組成物、（5） 遮光フィルムコーティングされている上記（2）記載の固形組成物、（6） 遮光剤を含まないフィルムコーティングを予め施されている上記（5）記載の固形組成物、（7） 上記（1）～（6）いずれか1項記載の固形組成物を、酸素透過を抑制した包装、ガス置換包装、真空包装および脱酸素剤封入包装から選択される1または2以上の包装形態で包装してなる包装製品、（8） 式

【化5】



〔式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、B環はD以外に、ハロゲン、置換されていてもよい複素環または置換されていてもよい炭化水素基で置換されていてもよい4～7員含窒素複素環を示し、Dは水素原子、置換されていてもよく、かつ縮合環を有していてもよい複素環基または置換されていてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩、およびアスコルビン酸またはその塩を含有し、フィルムコーティングを予め施すことなしに遮光フィルムコーティングされてあり、平衡水分量が10%以上である固形組成物が、窒素置換包装されてなる包装製品、（9） 酸素に不安定な含窒素縮合複素環化合物を含む固形組成物の安定化方法であって、［1］該固形組成物の平衡水分量を10%以上に保持すること、［2］該固形組成物にアスコルビン酸もしくはその塩を配合すること、および／または［3］該固形組成物を、酸素透過を抑制した包装、ガス置換包装、真空包装および脱酸素剤封入包装から選択される1もしくは2以上の包装形態で包装することを含む方法、（10） 含窒素縮合複素環化合物が、式

【化6】

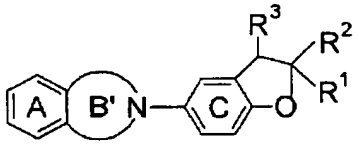


〔式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、B環はD以外に、ハロゲン、置換されていてもよい複素環または置換されていてもよい炭化水素基で置換されていてもよい4～7員含窒素複素環を示し、Dは水素原子、置換されていてもよく、かつ縮合環を有していてもよい複素環基または置換されていてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩である上記（9）記載の方法、（11） 含窒素縮合複素環化合物がイソインドリン化合物である上記（9）記載の方法、（12） 含窒素縮合複素環化合物が（R）－（+）－5，6－ジメトキシ－2－［2，2，4，6，7－ペンタメチル－3－（4－メチルフェニル）－2，3－ジヒドロ－1－ベンゾフラン－5－イル］イソインドリン、（R）－（+）－5，6－ジメトキシ－2－［2，2，4，6，7－ペンタメチル－3－（1－メチルエチルフェニル）－2，3－ジヒドロ－1－ベンゾフラン－5－イル］イソインドリン、（R）－（+）－5，6－ジメトキシ－2－［2，2，4，6，7－ペンタメチル－3－（4－ブロモフェニル）－2，3－ジヒドロ－1－ベンゾフラン－5－イル］イソインドリンまたはその塩である上記（9）記載の安定化方法、（13） ［1］酸素に不安定な化合物、および［2］該化合物よりも酸化され難い酸化防止剤を含有し、平衡水分量が10%以上に保持されている、安定化された固形組成物、（14）

上記（13）記載の組成物を、酸素透過を抑制した包装、ガス置換包装、真空包装および脱酸素剤封入包装から選択される1もしくは2以上の包装形態で包装してなる包装製品、および（15） 酸素に不安定な化合物を含有する固形組成物の安定化方法であって、［1］該組成物の平衡水分量を10%以上に保持すること、［2］該組成物に該化合物よりも酸化され難い酸化防止剤を配合することし、および／または［3］該固形組成物を、酸素透過を抑制した包装、ガス置換包装、真空包装および脱酸素剤封入包装から選択される1もしくは2以上の包装形態で包装することを含む方法を提供する。

【0007】さらに本発明は、（16）B環が4～5員含窒素複素環である上記（2）記載の医薬固形組成物、（17）含窒素縮合複素環化合物が、式

【化7】



〔式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、R^1およびR^2はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、R^3は置換基を有していてもよい芳香族基を、B'環はハロゲンまたは置換基を有していてもよい炭化水素基で置換されていてもよい4～7員含窒素複素環を、C環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。〕で表される化合物またはその塩（以下、化合物（II）と称する場合がある）である上記（1）記載の医薬固形組成物、（18）B環が4～5員含窒素複素環である上記（9）記載の方法、および（19）含窒素縮合複素環化合物が化合物（II）である上記（9）記載の方法も提供する。

【0008】

【発明の実施の形態】本明細書における酸素に不安定な化合物には、酸素に不安定な含窒素縮合複素環化合物が包含される。かかる化合物としては、例えば、上記した化合物（I）、とりわけ、化合物（II）が挙げられ

る。これらの化合物は、光にも不安定である。化合物（ＩＩ）は神経再生促進作用および／または神経幹細胞作用等を有する。

【０００９】化合物（Ｉ）におけるＡ環は「置換基を有していてもよいベンゼン環」であり、その「置換基」としては、例えば(1)ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、(2)C_{1-3}アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等）、(3)ニトロ、(4)シアノ、(5)ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル、(6)ハロゲン化されていてもよいC_{2-6}アルケニル、(7)ハロゲン化されていてもよいC_{2-6}アルキニル、(8)ハロゲン化されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル、(9)C_{6-14}アリール（例、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、ビフェニリル、２－アンスリル等）、(10)ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ、(11)ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオまたはメルカプト、(12)ヒドロキシ、(13)アミノ、(14)モノ－C_{1-6}アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ等）、(15)モノ－C_{6-14}アリールアミノ（例、フェニルアミノ、１－ナフチルアミノ、２－ナフチルアミノ等）、(16)ジ－C_{1-6}アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、(17)ジ－C_{6-14}アリールアミノ（例、ジフェニルアミノ等）、(18)アシル、(19)アシルアミノ、(20)アシルオキシ、(21)置換基を有していてもよい５ないし７員飽和環状アミノ、(22)５ないし１０員芳香族複素環基（例、２－または３－チエニル、２－，３－または４－ピリジル、２－，３－，４－，５－または８－キノリル、１－，３－，４－または５－イソキノリル、１－，２－または３－インドリル、２－ベンゾチアゾリル、２－ベンゾ［ｂ］チエニル、ベンゾ［ｂ］フラニル等）、(23)スルホ、(24)C_{6-14}アリールオキシ（例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等）等が挙げられる。Ａ環は、これらの置換基を置換可能な位置に１ないし４個（好ましくは１または２個）有していてもよく、置換基数が２個以上の場合、各置換基は同一または異なっていてもよい。上記「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル」としては、例えば１ないし５個、好ましくは１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよいC_{1-6}アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）等が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、２－ブロモエチル、２，２，２－トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、３，３，３－トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、４，４，４－トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、５，５，５－トリフルオロペンチル、ヘキシル、６，６，６－トリフルオロヘキシル等が挙げられる。

【００１０】上記「ハロゲン化されていてもよいC_{2-6}アルケニル」としては、例えば１ないし５個、好ましくは１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよいC_{2-6}アルケニル（例、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル等）等が挙げられる。具体例としては、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル、３，３，３－トリフルオロ－１－プロペニル、４，４，４－トリフルオロ－１－ブテニル等が挙げられる。上記「ハロゲン化されていてもよいC_{2-6}アルキニル」としては、例えば１ないし５個、好ましくは１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよいC_{2-6}アルキニル（例、エチニル、プロパルギル、ブチニル、１－ヘキシニル等）等が挙げられる。具体例としては、エチニル、プロパルギル、ブチニル、１－ヘキシニル、３，３，３－トリフルオロ－１－プロピニル、４，４，４－トリフルオロ－１－ブチニル等が挙げられる。上記「ハロゲン化されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル」としては、例えば１ないし５個、好ましくは１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよいC_{3-6}シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）等が挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、４，４－ジクロロシクロヘキシル、２，２，３，３－テトラフルオロシクロペンチル、４－クロロシクロヘキシル等が挙げられる。上記「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルコキシ」としては、例えば１ないし５個、好ましくは１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよいC_{1-6}アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）等が挙げられる。具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、２，２，２－トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、４，４，４－トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

【００１１】上記「ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ」としては、例えば１ないし５個、好ましくは１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよいC_{1-6}アルキルチオ（例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等）等が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロ

メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4，4，4－トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられる。上記「アシル」としては、例えばホルミル、カルボキシ、カルバモイル、C_{1-6}アルキルーカルボニル（例、アセチル、プロピオニル等）、C_{3-6}シクロアルキルーカルボニル（例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等）、C_{1-6}アルコキシーカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、C_{6-14}アリールーカルボニル（例、ベンゾイル、1－ナフトイル、2－ナフトイル等）、C_{7-16}アラルキルーカルボニル（例、フェニルアセチル、フェニルプロピオニル等）、C_{6-14}アリールオキシーカルボニル（例、フェノキシカルボニル等）、C_{7-16}アラルキルオキシーカルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等）、5または6員複素環カルボニル（例、ニコチノイル、イソニコチノイル、2－テノイル、3－テノイル、2－フロイル、3－フロイル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、1－ピロリジニルカルボニル等）、モノ－C_{1-6}アルキルーカルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等）、ジ－C_{1-6}アルキルーカルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等）、C_{6-14}アリールーカルバモイル（例、フェニルカルバモイル、1－ナフチルカルバモイル、2－ナフチルカルバモイル等）、チオカルバモイル、5または6員複素環カルバモイル（例、2－ピリジルカルバモイル、3－ピリジルカルバモイル、4－ピリジルカルバモイル、2－チエニルカルバモイル、3－チエニルカルバモイル等）、C_{1-6}アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等）、C_{6-14}アリールスルホニル（例、フェニルスルホニル、1－ナフチルスルホニル、2－ナフチルスルホニル等）、C_{1-6}アルキルスルフィニル（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等）、C_{6-14}アリールスルフィニル（例、フェニルスルフィニル、1－ナフチルスルフィニル、2－ナフチルスルフィニル等）等が挙げられる。上記「アシルアミノ」としては、例えばホルミルアミノ、C_{1-6}アルキルーカルボニルアミノ（例、アセチルアミノ等）、C_{6-14}アリールーカルボニルアミノ（例、フェニルカルボニルアミノ、ナフチルカルボニルアミノ等）、C_{1-6}アルコキシーカルボキニルアミノ（例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等）、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等）、C_{6-14}アリールスルホニルアミノ（例、フェニルスルホニルアミノ、2－ナフチルスルホニルアミノ、1－ナフチルスルホニルアミノ等）等が挙げられる。

【0012】上記「アシルオキシ」としては、例えばC_{1-6}アルキルーカルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等）、C_{6-14}アリールーカルボニルオキシ（例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等）、C_{1-6}アルコキシーカルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等）、モノ－C_{1-6}アルキルーカルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等）、ジ－C_{1-6}アルキルーカルバモイルオキシ（例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等）、C_{6-14}アリールーカルバモイルオキシ（例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ等）、ニコチノイルオキシ等が挙げられる。上記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、例えばモルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジン－1－イル、ピペリジノ、ピロリジン－1－イル等が挙げられる。該「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「置換基」としては、例えばC_{1-6}アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）、C_{6-14}アリール（例、フェニル、1－ナフチル、2－ナフチル、ビフェニリル、2－アンスリル等）、5ないし10員芳香族複素環基（例、2－または3－チエニル、2－，3－または4－ピリジル、2－，3－，4－，5－または8－キノリル、1－，3－，4－または5－イソキノリル、1－，2－または3－インドリル、2－ベンゾチアゾリル、2－ベンゾ［b］チエニル、ベンゾ［b］フラニル等）等が1ないし3個挙げられる。

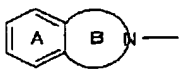
【0013】化合物（I）のB環は「4～7員含窒素複素環」であり、例えば、アゼチジン、アゼチジノン、ピロール（例、1H－ピロール等）、ジヒドロピロール（例、2，5－ジヒドロ－1H－ピロール等）、ジヒドロピリジン（例、1，2－ジヒドロピリジン等）、テトラヒドロピリジン（例、1，2，3，4－テトラヒドロピリジン等）、アゼピン（例、1H－アゼピン等）、ジヒドロアゼピン（例、2，3－ジヒドロ－1H－アゼピン、2，5－ジヒドロ－1H－アゼピン、2，7－ジヒドロ－1H－アゼピン等）、テトラヒドロアゼピン（例、2，3，6，7－テトラヒドロ－1H－アゼピン、2，3，4，7－テトラヒドロ－1H－アゼピン等）等の4～7員含窒素複素環等が挙げられる。B環は、D以外に「ハロゲン」、「置換されていてもよい複素環」または「置換されていてもよい炭化水素基」で置換されていてもよい。該「ハロゲン」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。「置

換されていてもよい複素環基」の「複素環基」としては、炭素原子以外に窒素原子，硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を１ないし４個含む５ないし１４員複素環基（芳香族複素環基、飽和または不飽和の非芳香族複素環基）等が挙げられる。該「芳香族複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を１個以上（例えば１ないし４個）を含む５ないし１４員、好ましくは５ないし１０員の芳香族複素環基等が挙げられる。具体的には、チオフェン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト［２，３－ｂ］チオフェン、フラン、イソインドリジン、キサントレン、フェノキサチイン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、１Ｈ－インダゾール、プリン、４Ｈ－キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、β－カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、オキサゾール、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン等の芳香族複素環、またはこれらの環（好ましくは単環）が１ないし複数個（好ましくは１または２個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環から任意の水素原子を除いてできる１価基等が挙げられる。

【００１４】「芳香族複素環基」の好ましい例としては、１個のベンゼン環と縮合していてもよい５または６員芳香族複素環基等が挙げられる。具体例としては、２－，３－または４－ピリジル、２－，３－，４－，５－または８－キノリル、１－，３－，４－または５－イソキノリル、１－，２－または３－インドリル、２－ベンゾチアゾリル、２－ベンゾ［ｂ］チエニル、ベンゾ［ｂ］フラニル、２－または３－チエニル等が挙げられる。さらに好ましくは、２－または３－チエニル、２－，３－または４－ピリジル、２－または３－キノリル、１－イソキノリル、１－または２－インドリル、２－ベンゾチアゾリル等である。「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の３ないし８員（好ましくは５または６員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等が挙げられる。該「置換されていてもよい複素環基」の「置換基」としては、上記Ａ環の「置換基」と同様のものが置換可能な位置に１ないし５個、好ましくは１ないし３個用いられ、置換基数が２個以上の場合、各置換基は同一または異なっていてもよい。「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、鎖状または環状炭化水素基（例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール等）等が挙げられる。このうち、炭素数１ないし１６個の鎖状または環状炭化水素基等が好ましい。「アルキル」としては、例えばC_{1-6}アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）等が好ましい。「アルケニル」としては、例えばC_{2-6}アルケニル（例、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル等）等が好ましい。「アルキニル」としては、例えばC_{2-6}アルキニル（例、エチニル、プロパルギル、ブチニル、１－ヘキシニル等）等が好ましい。「シクロアルキル」としては、例えばC_{3-6}シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）等が好ましい。「アリール」としては、例えばC_{6-14}アリール（例、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、ビフェニリル、２－アンスリル等）等が好ましい。「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」としては上記Ａ環の置換基と同様なものを用いることができる。例えば、該「炭化水素基」は上記置換基を、置換可能な位置に１ないし５個、好ましくは１ないし３個有していてもよく、置換基数が２個以上の場合、各置換基は同一または異なっていてもよい。

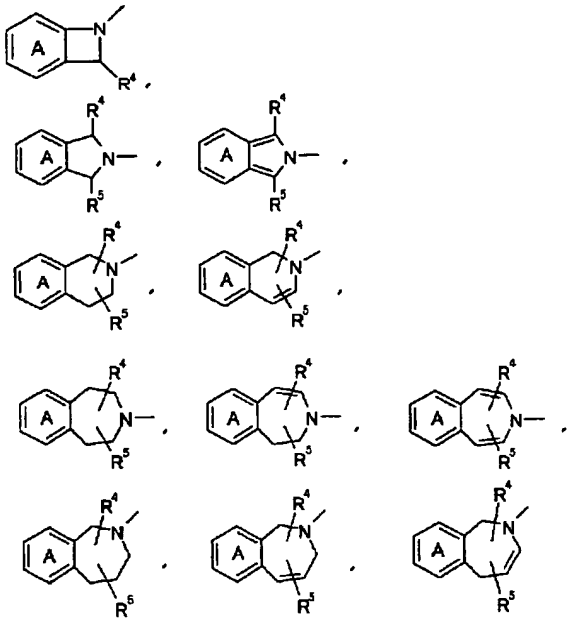
【００１５】式：

【化８】



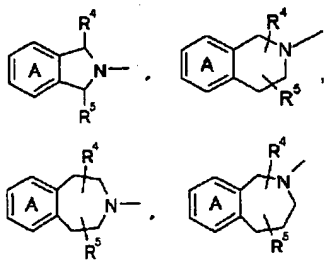
〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕で表される基としては、より具体的には式：

【化９】



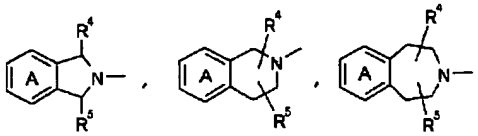
〔式中、R^4およびR^5は、同一または異なって、水素原子、ハロゲンまたは置換基されていてもよい炭化水素基を、A環は上記と同意義を示す。〕で表される基等が挙げられ、好ましくは式：

【化１０】



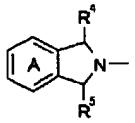
〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕で表される基等、さらに好ましくは式：

【化１１】



〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕で表される基等であり、中でも式：

【化１２】



〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕で表される基等が特に好ましい。イソインドリル化合物、すなわち、イソインドリンを部分構造としてい有する化合物が本発明に適用される代表的な化合物として挙げられる。R^4およびR^5で示される「ハロゲン」または「置換されていてもよい炭化水素基」としては、上記B環の「置換基」としての「ハロゲン」または「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

【００１６】化合物（Ｉ）におけるDは、「水素原子」、「置換されていてもよく、かつ縮合環を有していてもよい複素環基」または「置換されていてもよい炭化水素基」である。「置換されていてもよく、かつ縮合環を有していてもよい複素環基」の「置換基」および「複素環基」としては、上記B環に関して例示したと同様な基が使用でき、「縮合環」としては、例えば、芳香族複素環が１ないし複数個（好ましくは１または２個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環から任意の水素原子を除いてできる１価基等が挙げられる。具体例としては、２－、３－、４－、５－または８－キノリル、１－、３－、４－または５－イソキノリル、１－、２－または３－インドリル、２－ベンゾチアゾリル、２－ベンゾ［ｂ］チエニル、ベンゾ［ｂ］フラニル等が挙げられる。また、Dで示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、上記B環の「置換基」としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様なものが挙げられる。

【００１７】化合物（ＩＩ）におけるA環としては、化合物（Ｉ）におけるA環と同様なものが挙げられる。化合物（ＩＩ）におけるR^1またはR^2で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、化合物

（Ｉ）におけるＢ環の「置換されていてもよい炭化水素基」と同様なものが挙げられる。Ｒ^{3}で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」としては、例えば、「置換基を有していてもよいＣ$_{6-14}$アリール」が挙げられ、「Ｃ$_{6-14}$アリール」としては、例えばフェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、ビフェニリル、アンスリル等のＣ$_{6-14}$アリール基等が挙げられる。該「置換基を有していてもよいＣ$_{6-14}$アリール」の「置換基」としては、上記した化合物（Ｉ）におけるＢ環の「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが同個数用いられる。化合物（ＩＩ）におけるＢ’環としては、上記化合物（Ｉ）におけるＢ環と同様なものが挙げられる。化合物（ＩＩ）におけるＣ環は、Ｂ’環以外に置換基を有していてもよいベンゼン環であり、該「置換基」としては、上記化合物（Ｉ）のＡ環における置換基と同様なものが挙げられる。

【００１８】特に、本発明は、イソインドリン化合物に対して好適であり、例えば、（Ｒ）－（＋）－５，６－ジメトキシ－２－［２，２，４，６，７－ペンタメチル－３－（４－メチルフェニル）－２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－５－イル］イソインドリン（（Ｒ）－５，６－ジメトキシ－２－［２，２，４，６，７－ペンタメチル－３－（４－メチルフェニル）ベンゾフラン－５－イル］－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール）、（Ｒ）－（＋）－５，６－ジメトキシ－２－［２，２，４，６，７－ペンタメチル－３－（１－メチルエチルフェニル）－２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－５－イル］イソインドリン、（Ｒ）－（＋）－５，６－ジメトキシ－２－［２，２，４，６，７－ペンタメチル－３－（４－ブロモフェニル）－２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－５－イル］イソインドリンまたはその塩に好適である。

【００１９】上記化合物（Ｉ）および（ＩＩ）の塩としては、－ＣＯＯＨ等の酸性基を有する場合には例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基等との塩、－ＮＨ$_{2}$等の塩基性基を有する場合には例えば無機酸、有機酸、塩基性または酸性アミノ酸等との塩等の他分子内塩であってもよい。金属塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、Ｎ，Ｎ－ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマール酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合には、アルカリ金属塩（例、ナトリウム塩，カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩，マグネシウム塩，バリウム塩等）との塩等の無機塩、アンモニウム塩等、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸酸塩等の無機塩または、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩等の有機塩が挙げられる。化合物（Ｉ）および化合物（ＩＩ）は、自体公知の方法、例えば、ＷＯ ９８／５５４５４、ＷＯ ００／３６２６２、ＷＯ ９５／２９９０７、特開平５－１９４４６６号公報、ＵＳＰ ４，８８１，９６７、ＵＳＰ ４，２１２，８６５およびテトラヘドロン レターズ(Tetrahedron Letters)、37巻、51号、9183-9186頁、1996年等に記載の方法、またはこれらに準じた方法により製造することができる。

【００２０】本明細書における固形組成物としては、例えば、上記のような酸素に不安定な含窒素縮合複素環化合物を有効成分として含有する、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤等のような製剤が挙げられる。包装製品としては、例えば、これらの製剤を所定の包装形態で包装した製品が挙げられる。以下、本発明の固形組成物、包装製品および安定化方法を説明する。

【００２１】本発明の安定化方法の１つは、固形組成物の示す平衡水分量（ＥＲＨ）を所定の値に保持することである。通常、固形組成物の水分値が高くなると成分が不安定になるため、低水分化による安定化を図ることが常である。ところが、予想外にも、本発明者の研究により、固形組成物の示すＥＲＨが低くならないようにコントロールすることで、酸素に不安定な含窒素縮合複素環化合物の酸化を抑制することが可能であり、安定化できることが見出された。固形組成物のＥＲＨをコントロールする方法は特に限定されるものではなく、いかなる方法をもってしてもかまわず、最終的に得られる固形組成物の示すＥＲＨが、例えば、ロトロニック社のRotronic HygrpskopDTを用いて下記実験例３に示す条件で測定したとき、１０％以上、好ましくは２０％以上、さらに好ましくは３０％以上であればよい。ＥＲＨのコントロールは、例えば、固形組成物を製するときのプロセスコントロールで行ってもよいし、製造後に加湿等の工程を加え水分をコントロールしてもよい。また、固形組成物を包装し、包装形態中で加湿させて、所定のＥＲＨに到達させてもよい。「ＥＲＨを保持する」とは、必ずしも積

極的に加湿することのみを意味するものではない。例えば、ＥＲＨが所望の値以上であれば、加湿操作を行う必要はない。

【００２２】本発明の安定化方法のもう１つは、「酸に不安定な化合物」よりも酸化され難い酸化防止剤を固形組成物に配合し、かつＥＲＨを所定の値以上に保持することである。通常、酸化防止剤としては、酸化を防止しようとする化合物よりも酸化され易い化合物が用いられる。これは、酸化防止剤に優先的に酸素を消費させるためである。しかし、驚くべきことに、本発明者らは、酸化を防止しようとする化合物よりも酸化され易い化合物を配合し、かつＥＲＨを所定の値以上に保持することにより、「酸に不安定な化合物」の酸化が防止されることを見出した。「より酸化され難い」とは、通常の研究室の環境下（例、大気下、温度２５℃、湿度５０％）において、その物質の重量の低下速度がより低いことをいう。この速度は、通常の研究室の環境下で、１週間放置した場合にその物質の重量が減少したパーセンテージによって表すことができる。ＥＲＨは上記の方法と同様の方法により、上記と同様の値以上に保持すればよい。このような酸化防止剤としては、酸化を防止しようとする「酸素に不安定な化合物」よりも酸化され難い酸化防止剤であれば、特に限定されず、汎用の酸化防止剤を用いることができる。このような酸化防止剤としては、例えば、アスコルビン酸もしくはその塩（例、ナトリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、塩基性アミノ酸塩、メグルミン塩等）、亜硝酸ナトリウム、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、エデト酸の塩（ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩）、エリソルビン酸、塩酸システイン、クエン酸、酢酸トコフェロール、システイン、ジクロルイソシアヌール酸カリウム、ジブチルヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、大豆レシチン、チオグリコール酸ナトリウム、チオグリセロール、トコフェロール（ビタミンＥ）、ｄ－δ－トコフェロール、ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート、パルミチン酸アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム、ブチルヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、1,3-ブチレングリコール、ベンゾトリアゾール、ペンタエリスリチル－テトラキス［３－（３，５－ジ－ｔ－ブチル－４－ヒドロキシフェニル）プロピオネート］、没食子酸プロピル、2-メルカプトベンズイミダゾールが挙げられる。本発明で用いられる酸化防止剤は、上記から明らかなように、酸化を防止しようとする「酸素に不安定な化合物」に応じて、選択することができる。該「酸素に不安定な化合物」が含窒素縮合複素環化合物、なかでも化合物（Ｉ）または化合物（ＩＩ）である場合、酸化防止剤として、より好ましくは、アスコルビン酸もしくはその塩（例、ナトリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、塩基性アミノ酸塩、メグルミン塩等）、亜硝酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、エデト酸塩（ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩）、エリソルビン酸、塩酸システイン、クエン酸、システイン、ジクロルイソシアヌール酸カリウム、チオグリコール酸ナトリウム、チオグリセロール、ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート、ピロ亜硫酸ナトリウム、1,3-ブチレングリコールであり、特に好ましくはアスコルビン酸もしくはその塩（例、ナトリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、塩基性アミノ酸塩、メグルミン塩等）である。これらの酸化防止剤は、単独で用いてもよく、２種以上を併用してもよい。これらの酸化防止剤は、製剤の適当な工程において、自体公知の方法により固形組成物の配合成分と混和すればよい。その配合量は、特に限定されないが、固形組成物全重量の０．０１％以上、好ましくは０．１％以上、さらに好ましくは１．０％以上、より好ましくは５．０％以上である。また、酸化防止剤は固形組成物中に配合されていればよく、その存在形態等は如何ようであってもよい。

【００２３】「酸素に不安定な化合物」が含窒素縮合複素環化合物、なかでも化合物（Ｉ）または化合物（ＩＩ）である場合、自体公知の方法で、遮光コーティングを施すことが好ましい。遮光コーティングのコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン８０、プルロニックＦ６８、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット(ローム社製、西ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合物)、セタノール、ポリビニルアルコール、ゼインが用いられる。遮光コーティングの遮光剤としては、酸化チタン、タルクが挙げられる。コーティングに用いられる他の素材としては、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、ポリエチレングリコール、リボフラビン、カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシエチルセルロース、酢酸セルロース、ゼラチン、マルチトール、セラックが挙げられる。なお、タルクは遮光剤として作用する他、可塑剤等の用途でも用いられる。さらに、それに先立って遮光剤を含まないフィルムコーティングを予め施す、いわゆるアンカーコートを施すことで酸素と光に対してさらに良好な安定性を確保することができる。このようなアンカーコートには、上記したフィルムコーティングのフィルム基剤として挙げたものを用いることができる。例えば、錠剤の場合、錠剤表面に対して、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等を用いて０．１～３０ｍｇ／ｃｍ^2、好ましくは１～２０ｍｇ／ｃｍ^2、より好ましくは３～１０ｍｇ／ｃｍ^2のコーティングを予め施し、次いで、その上にヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴ

ール６０００、酸化チタン、色素等からなるフィルムコーティング液を約３～１０ｍｇ／ｃｍ² 程度用いてフィルムコーティングする。このようにして得られた製剤は、長期間保存しても、外観変化は少なく、有効成分の含量の低下もほとんどない優れた安定性を示す。

【００２４】フィルムコーティングは、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的もまた有していてもよい。

【００２５】一般に、酸素に対して不安定な含窒素縮合複素環化合物は、単独でも、酸素存在下において速やかに酸化されてしまう。また、上記したように、通常、固形組成物での化合物の安定性は、化合物単独の場合の安定性よりも低くなる。ところが予想外にも、本発明者らの研究により、ここのような化合物の酸化が、常法による製剤化によって抑制できることが見出された。

【００２６】本発明の固形組成物の製造には、自体公知の製剤化方法（例えば、第１０改正日本薬局方の製剤総則に記載されている方法）を用いることができ、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤などの経口投与に適した剤形に製剤化することができる。例えば、錠剤の場合は、酸素に不安定な化合物と賦形剤、崩壊剤を加え、混合し、結合剤を加えて顆粒とし、これに滑沢剤を加えて打錠して錠剤とする。また、顆粒剤においても錠剤とほぼ同様な方法の押出造粒を行なうか、流動層造粒を行うか、あるいはノンパレル（白糖７５％（Ｗ／Ｗ）およびコーンスターチ２５％（Ｗ／Ｗ）を含む）に、水または、白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の結合剤溶液（濃度：約０．５～７０％（Ｗ／Ｖ）を噴霧しながら酸素に不安定な化合物、および添加剤（例、白糖、コーンスターチ、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等）を含有してなる粉状散布剤をコーティングすることにより得られる。カプセル剤の場合は単に混合して充填すればよい。

【００２７】本発明の固形組成物には、上記の酸化防止の他に、薬理学的に許容される担体または添加剤を用いてもよい。本発明の固形組成物の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体または添加剤としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等が挙げられる。また、必要に応じて、通常の防腐剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を用いることもできる。賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、Ｄ－マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、Ｄ－マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、Ｌ－ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、Ｄ－マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、Ｄ－ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、Ｄ－マンニトール等が挙げられる。緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコール等が挙げられる。防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

【００２８】本発明の安定化方法のもう一つは、酸素透過を抑制する包装形態や、酸素以外の気体（例、窒素ガス、アルゴンガス、二酸化炭素）で置換する方法（ガス置換包装）、真空包装、脱酸素剤封入包装などの包装形態にすることである。これにより、固形組成物に直接接触する酸素量が低減され、安定化が図れる。脱酸素剤を封入する場合は、酸素が透過する材料で固形組成物を包装したのち、その包装品とともに新たな包装を施すことでもよい。可能な限りにおいて、上記の包装形態は、併用することができる。例えば、酸素透過を抑制する包装形態と、ガス置換包装と、脱酸素剤封入包装とは、併用することができる。

【００２９】上記した安定化方法を組み合わせることにより、さらなる安定化が可能になる。ただし、「酸素に不安定な化合物」が化合物（Ｉ）または化合物（ＩＩ）である場合、窒素ガス置換包装を採用すると、アンカー

コート無しでも、アンカーコート有りの場合と同等の安定性が得られた。

【００３０】本発明で用いる含窒素縮合複素環化合物のうち、例えば、化合物（ＩＩ）は、哺乳動物（例、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等）に対して、幹細胞（例、胚性幹細胞、神経幹細胞等）増殖促進物質、神経前駆細細胞分化促進物質として、または神経栄養因子様物質、神経栄養因子活性増強物質、神経変性抑制物質として、神経細胞死を抑制し、神経新生および神経軸索進展により神経組織・機能の再生を促進する。さらに移殖治療に用いられる、神経幹細胞・神経細胞（神経前駆細胞を含む）の胎児脳・患者脳組織および胚性幹細胞からの調製にも有用であると同時に、移殖後の神経幹細胞・神経細胞の生着・分化および機能発現を促進する。したがって、化合物（ＩＩ）を含有してなる幹細胞および／または神経前駆細胞の増殖および／または分化促進剤は、例えば、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、ハンチントン病、脊髄小脳変性症等）、精神神経疾患（例、精神分裂症等）、頭部外傷、脊髄損傷、脳血管障害、脳血管性痴呆、等に対して有効であり、これらの中枢神経系疾患の予防・治療剤として用いられる。化合物（ＩＩ）は、毒性が低く、そのままあるいは自体公知の手段に従って、薬理学的に許容される担体を混合して上記の固形組成物として経口的に安全に投与することができる。化合物（ＩＩ）の本発明製剤中の含有量は、製剤全体の約０．０１～約１００重量%である。該投与量は、投与対象、疾患等によっても異なるが、例えばアルツハイマー病治療剤として、成人に対し、経口剤として投与する場合、化合物（ＩＩ）を有効成分として約０．１～約２０ｍｇ／ｋｇ体重、好ましくは約０．２～約１０ｍｇ／ｋｇ体重、さらに好ましくは約０．５～約１０ｍｇ／ｋｇ体重であって、１日１ないし数回に分けて投与することができる。

【００３１】

【実施例】以下に参考例、実施例および実験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、これらは、本発明を限定するものではない。

【００３２】参考例１（化合物Ａ）

（Ｒ）・（＋）－５，６－ジメトキシ－２－［２，２，４，６，７－ペンタメチル－３－（４－メチルフェニル）－２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－５－イル］イソインドリン

アルゴン雰囲気下で、（＋）－２，２，４，６，７－ペンタメチル－３－（４－メチルフェニル）－２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－５－アミン（６．００ｇ，２０．３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）溶液に４，５－ジメトキシフタル酸無水物（４．４３ｇ，２１．３ｍｍｏｌ）を加え、３時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（ＷＳＣ）塩酸塩（４．６７ｇ，２４．４ｍｍｏｌ）と１－ヒドロキシ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ）一水和物（３．７４ｇ，２４．４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１４時間加熱還流した後、室温まで冷却した。反応混合物に水、８規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、生成物を酢酸エチルで２回抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮して、（＋）－５，６－ジメトキシ－２－［２，２，４，６，７－ペンタメチル－３－（４－メチルフェニル）－２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－５－イル］－１Ｈ－イソインドール－１，３（２Ｈ）－ジオンの粗生成物８．４０ｇを得た。塩化アルミニウム（１３．６ｇ，１０２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（６０ｍＬ）溶液に水素化アルミニウムリチウム（３．８７ｇ，１０２ｍｍｏｌ）を加え、１０分間撹拌した。これに前述の粗生成物のテトラヒドロフラン（３０ｍＬ）溶液を加え、混合物を３時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、生成物を酢酸エチルで２回抽出した。抽出液を１規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル　８：１）に供し目的物６．２３ｇ（収率６８%）を得た。融点　１５７－１５９℃。$[\alpha]_D$＝＋６２．３°（ｃ＝０．４８８，メタノール）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.02 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.17 (3H,s), 2.18 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.87 (6H, s), 4.10 (1H, s), 4.45 (4H, s), 6.70-7.15 (6H, m)。

【００３３】実験例１

化合物Ａ原末およびアスコルビン酸ナトリウムをそれぞれ４０℃、７５%ＲＨ、大気下で１ヶ月間放置した後、それらの残存率を測定した。その結果、化合物Ａの残存率は８９．７%（Ｗ／Ｗ）、アスコルビン酸ナトリウムの残存率は９９．０%（Ｗ／Ｗ）であった。化合物Ａの定量は、下記の条件により、ＨＰＬＣ法によって行った。

溶媒：アセトニトリル

測定波長：２８７ｎｍ

カラム：ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ　ＯＪ－Ｒ　４．６ｘ１５０ｍｍ（ダイセル社製）

移動相：アセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液混液（１６：９）

オーブン温度：２５℃付近

アスコルビン酸ナトリウムの定量はヨウ素滴定法によって行った（溶媒：メタリン酸溶液（１→５０）、指示薬：デンプン試液）。

【００３４】実施例１

化合物Ａ原末１．８ｇ、Ｄ－マンニット４４．６４ｇお

よびクロスカルメロースナトリウム２．７ｇを乳鉢に入れ、ヒドロキシプロピルセルロース１．６２ｇを溶解した溶液４．３２ｇを投入し、乳棒を用いて、湿練合物を得た。得られた練合物の全量を真空乾燥機（入江製作所製）で乾燥し、造粒末を得た。得られた造粒末４５．１２gを乳鉢、乳棒で粉砕し、２０号篩を通して整粒末を得た。得られた整粒末４２．3gとクロスカルメロースナトリウム２．２５gおよびステアリン酸マグネシウム０．４５gをポリエチレン袋内で混合し、混合末とした。この混合末を万能試験機（島津製作所製）を用い打錠し、素錠を得た。

【００３５】実施例２

実施例１と同様にして、化合物Ｂ原末１．８g、Ｄ－マンニット４４．６４ｇおよびクロスカルメロースナトリウム２．７ｇを乳鉢に入れ、ヒドロキシプロピルセルロース１．６２ｇを溶解した溶液４．３２ｇを投入し、乳棒を用いて、湿練合物を得た。得られた練合物の全量を真空乾燥機（入江製作所製）で乾燥し、造粒末を得た。得られた造粒末４５．１２ｇを乳鉢、乳棒で粉砕し、２０号篩を通して整粒末を得た。得られた整粒末４２．３ｇとクロスカルメロースナトリウム２．２５ｇおよびステアリン酸マグネシウム０．４５ｇをポリエチレン袋内で混合し、混合末とした。この混合末を万能試験機（島津製作所製）を用い打錠し、素錠を得た。

【００３６】実施例３

実施例１と同様にして、化合物Ｃ原末１．８g、Ｄ－マンニット４４．６４ｇおよびクロスカルメロースナトリウム２．７ｇを乳鉢に入れ、ヒドロキシプロピルセルロース１．６２ｇを溶解した溶液４．３２ｇを投入し、乳棒を用いて、湿練合物を得た。得られた練合物の全量を真空乾燥機（入江製作所製）で乾燥し、造粒末を得た。得られた造粒末４５．１２ｇを乳鉢、乳棒で粉砕し、２０号篩を通して整粒末を得た。得られた整粒末４２．３ｇとクロスカルメロースナトリウム２．２５ｇおよびステアリン酸マグネシウム０．４５ｇをポリエチレン袋内で混合し、混合末とした。この混合末を万能試験機（島津製作所製）を用い打錠し、素錠を得た。

【００３７】参考例２

精製水１８００ｇに酸化チタン９０ｇ、黄色三二酸化鉄３．６ｇおよび三二酸化鉄３．６ｇを分散させ、精製水３６００gにヒドロキシプロピルメチルセルロース２９１０（ＴＣ－５）４１２．８ｇおよびマクロゴール６０００　９０ｇを溶解し、それらを混合して、被覆剤を製した。

【００３８】参考例３

精製水５４００ｇにヒドロキシプロピルメチルセルロース２９１０（ＴＣ－５）６００ｇを溶解し、下掛けの被覆剤を製した。

【００３９】実施例４

化合物Ａ原末３．５ｇ、Ｄ－マンニット９７０．２ｇ、クロスカルメロースナトリウム５２．５ｇおよび軽質無水ケイ酸９．８ｇを流動造粒乾燥機（パウレック社製）に入れ、予熱混合し、ヒドロキシプロピルセルロース４９ｇを溶解した溶液８１６．７ｇをスプレーして、造粒末を得た。得られた造粒末９３０ｇをパワーミル（昭和化学機械工作所製）を用いて整粒末とした。得られた整粒末８９９ｇとクロスカルメロースナトリウム４８．４３ｇおよびステアリン酸マグネシウム９．５７ｇをタンブラー混合機（昭和化学機械工作所製）を用いて混合末とし、この混合末９２４ｇを打錠機（菊水製作所製）により打錠し、素錠を得た。

【００４０】実施例５

実施例４で得られた素錠に、フィルムコーティング機（フロイント社製）中で、参考例３で得られた下掛け被覆剤を噴霧し、１錠当たり１５ｍｇの被覆を行い、参考例２で得られた被覆剤を噴霧し、１錠当たり１５ｍｇの被覆を行い、フィルムコーティング錠を得た。

【００４１】実施例６

化合物Ａ原末３．５ｇ、Ｄ－マンニット９３５．２ｇ、クロスカルメロースナトリウム５２．５ｇ、軽質無水ケイ酸９．８ｇおよびアスコルビン酸ナトリウム３５ｇを流動造粒乾燥機（パウレック社製）に入れ、予熱混合し、ヒドロキシプロピルセルロース４９ｇを溶解した溶液８１６．７ｇをスプレーして、造粒末を得た。得られた造粒末９３０ｇをパワーミル（昭和化学機械工作所製）を用いて整粒末とした。得られた整粒末８９９ｇとクロスカルメロースナトリウム４８．４３ｇおよびステアリン酸マグネシウム９．５７ｇをタンブラー混合機（昭和化学機械工作所製）を用いて混合末とし、この混合末９２４ｇを打錠機（菊水製作所製）により打錠し、素錠を得た。

【００４２】実施例７

実施例６で得られた素錠に、フィルムコーティング機（フロイント社製）中で、参考例３で得られた下掛け被覆剤を噴霧し、１錠当たり１５ｍｇの被覆を行い、参考例２で得られた被覆剤を噴霧し、１錠当たり１５ｍｇの被覆を行い、フィルムコーティング錠を得た。

【００４３】実施例８

化合物Ａ原末３５０ｇ、Ｄ－マンニット５８８．７ｇ、クロスカルメロースナトリウム５２．５ｇ、軽質無水ケイ酸９．８ｇおよびアスコルビン酸ナトリウム３５ｇを流動造粒乾燥機（パウレック社製）に入れ、予熱混合し、ヒドロキシプロピルセルロース４９ｇを溶解した溶液８１６．７ｇをスプレーして、造粒末を得た。得られた造粒末９３０ｇをパワーミル（昭和化学機械工作所製）を用いて整粒末とした。得られた整粒末８９９ｇとクロスカルメロースナトリウム４８．４３ｇおよびステアリン酸マグネシウム９．５７ｇをタンブラー混合機（昭和化学機械工作所製）を用いて混合末とし、この混合末９２４ｇを打錠機（菊水製作所製）により打錠し、

素錠を得た。

【００４４】実施例９

実施例８で得られた素錠に、フィルムコーティング機（フロイント社製）中で、参考例３で得られた下掛け被覆剤を噴霧し、１錠当たり１５ｍｇの被覆を行い、参考例２で得られた被覆剤を噴霧し、１錠当たり１５ｍｇの被覆を行い、フィルムコーティング錠を得た。

【００４５】実施例１０

化合物Ａ原末３５０ｇ、Ｄ－マンニット６２３．７ｇ、クロスカルメロースナトリウム５２．５ｇおよび軽質無水ケイ酸９．８ｇを流動造粒乾燥機（パウレック社製）に入れ、予熱混合し、ヒドロキシプロピルセルロース４９ｇを溶解した溶液８１６．７ｇをスプレーして、造粒末を得た。得られた造粒末９３０ｇをパワーミル（昭和化学機械工作所製）を用いて整粒末とした。得られた整粒末８９９ｇとクロスカルメロースナトリウム４８．４３ｇおよびステアリン酸マグネシウム９．５７ｇをタンブラー混合機（昭和化学機械工作所製）を用いて混合末とし、この混合末９２４ｇを打錠機（菊水製作所製）により打錠し、素錠を得た。

【００４６】実施例１１

実施例１０で得られた素錠に、フィルムコーティング機（フロイント社製）中で、参考例３で得られた下掛け被覆剤を噴霧し、１錠当たり１５ｍｇの被覆を行い、参考例２で得られた被覆剤を噴霧し、１錠当たり１５ｍｇの被覆を行い、フィルムコーティング錠を得た。

【００４７】参考例４

精製水１４４０ｇに酸化チタン４８ｇ、黄色三二酸化鉄１．４４ｇを分散させ、精製水２８８０ｇにヒドロキシプロピルメチルセルロース２９１０（ＴＣ－５）３５８．５６ｇおよびマクロゴール６０００　７２ｇを溶解し、それらを混合して、被覆剤を製した。

【００４８】参考例５

精製水５４００ｇにヒドロキシプロピルメチルセルロース２９１０（ＴＣ－５）６００ｇを溶解し、下掛けの被覆剤を製した。

【００４９】実施例１２

化合物Ａ原末３．５ｇ、Ｄ－マンニット８４７ｇ、クロスカルメロースナトリウム　５２．５ｇおよびアスコルビン酸ナトリウム５２．５ｇを流動造粒乾燥機（パウレック社製）に入れ、予熱混合し、ヒドロキシプロピルセルロース３１．５ｇを溶解した溶液５２５ｇをスプレーして、造粒末を得た。得られた造粒末８４６ｇをパワーミル（昭和化学機械工作所製）を用いて整粒末とした。得られた整粒末８１７．８ｇとトウモロコシデンプン１２１．８ｇおよびステアリン酸マグネシウム１７．４ｇを（ポリエチレン袋）タンブラー混合機（昭和化学機械工作所製）を用いて混合末とし、この混合末９２４ｇを打錠機（菊水製作所製）により打錠し、素錠を得た。

【００５０】実施例１３

実施例１２で得られた素錠に、フィルムコーティング機（フロイント社製）中で、参考例５で得られた下掛け被覆剤を噴霧し、１錠当たり１５ｍｇの被覆を行い、参考例４で得られた被覆剤を噴霧し、１錠当たり１２ｍｇの被覆を行い、フィルムコーティング錠を得た。

【００５１】実施例１４

実施例１２で得られた素錠に、フィルムコーティング機（フロイント社製）中で、参考例４で得られた被覆剤を噴霧し、１錠当たり１２ｍｇの被覆を行い、フィルムコーティング錠を得た。

【００５２】実験例２

実施例１で製造した製剤をガラス瓶に入れキャップをした密栓状態で６０℃に２週間保存した後に、化合物Ａの含量および類縁物質量を測定した。同時に実施例１で製造した製剤に使用した原薬も同様の形態および保存条件で保存した後に、含量および類縁物質量を測定し、製剤との安定性の比較をおこなった。化合物Ａの含量および類縁物質の測定は、下記の条件で、ＨＰＬＣ法によって行った。

溶媒：水／アセトニトリル混液（４：６）

測定波長：２８７ｎｍ

カラム：ＸＴｅｒｒａ　ＭＳ　Ｃ１８　３．５μｍ　４．６ｍｍ ｘ １５０ｍｍ（Ｗａｔｅｒｓ社製）

移動相：１０ｍＭ酢酸アンモニウム溶液／アセトニトリル混液（４：３）及びアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム溶液混液（９：１）によるグラジェント

オーブン温度：４０℃付近

その結果、表１に示すように、製剤化することにより、含量変化には大きな差は認められないが、類縁物質の増加が顕著に抑制され、安定性が向上することが確認された。

【表１】

検体	保存条件	残存率	類縁物質(%)					
		(%)	A	B	C	D	E	F
原薬	initial	100.0	0.46	-	0.24	0.32	0.13	3.01
	60℃2W	87.9	1.74	0.69	1.13	2.12	0.78	10.41
実施例1	initial	100.0	0.25	-	0.25	0.40	0.12	3.62
	60℃2W	86.8	1.05	0.52	1.63	1.90	0.15	7.93

initial：製造直後、６０℃２Ｗ：６０℃２週間保存後

【００５３】実験例３
実施例５で製造したアスコルビン酸ナトリウムを含有しない１ｍｇ製剤および実施例７で製造したアスコルビン酸ナトリウムを含有する１ｍｇ製剤を真空乾燥し、炭酸カリウム飽和塩溶液を含んだデシケータ内で３日間調湿した。それぞれの製剤の平衡水分値（ＥＲＨ）を以下の方法で測定した。その結果は、それぞれ３．０%、３．４%であった。
（製剤平衡水分の測定方法）５錠～３０錠の素錠またはフィルムコーティング錠を使い、２０～２５℃の環境下でRotronic Hygroskop DT（ロトロニック社製）を用いて測定した。これらの製剤をガラス瓶に入れ、キャップをし、密栓状態で４０℃に１ヶ月間保存した後に、含量および類縁物質量を測定した。化合物Ａの含量の測定は、溶媒に水／アセトニトリル混液（４：６）を用いたことを除き、実験例２における測定方法と同じ方法で行った。また、類縁物質の測定は、実験例３における測定方法と同じ方法で行った。なお類縁物質Ａについては、測定上アスコルビン酸ナトリウムと分離できなかったため、評価しなかった。その結果、表２に示すように、アスコルビン酸ナトリウムを配合した製剤は、含量の低下もなく、また類縁物質の増加も認められなかった。さらに、両製剤は同一の原薬を使用しており、製造直後の類縁物質量の比較から、製剤製造中の主薬の分解もアスコルビン酸ナトリウムを配合することで低減し、安定化が図られていることが確認された。
【表２】

検体	保存条件	残存率	類縁物質(%)				
		(%)	B	C	D	E	F
実施例５	initial	100.0	-	1.40	1.74	-	9.29
	40℃1M	76.8	1.29	7.08	6.53	-	15.02
実施例７	initial	100.0	-	0.86	0.57	-	4.69
	40℃1M	89.3	-	2.20	2.00	-	10.23

initial：製造直後、４０℃１Ｍ：４０℃１ヶ月保存後

使用した原薬の類縁物質ＡからＦの量は、下記のとおりであった。
類縁物質Ａ：０．３１%、類縁物質Ｂ：０．０８%、類縁物質Ｃ：０．４０%、
類縁物質Ｄ：０．４３%、類縁物質Ｅ：０．０８%、類縁物質Ｆ：２．６９%
【００５４】実験例４
実施例５で製造した１ｍｇ製剤を真空乾燥した。その一部は炭酸カリウム飽和塩溶液を含んだデシケータ内で３日間調湿した。それぞれの製剤の平衡水分値（ＥＲＨ）を上記の方法で測定した。その結果は、真空乾燥品は３．０%、調湿品は４６．６%であった。このものをそれぞれガラス瓶に入れ、キャップをし、密栓状態で４０℃に１ヶ月保存した後に含量および類縁物質を測定した。化合物Ａの含量および類縁物質の測定は、実験例３と同じ方法で行った。なおその結果、表３に示すようにＥＲＨ１０%以下の製剤に比較してＥＲＨ１０%以上の製剤では、含量の低下が少なく、類縁物質の増加も少なかった。
【表３】

検体	保存条件	残存率	類縁物質(%)					
		(%)	A	B	C	D	E	F
真空乾燥品	initial	100.0	0.70	-	1.40	1.74	-	9.29
(ERH:3.0%)	40℃1M	76.8	5.12	1.29	7.08	6.53	-	15.02
調湿品	initial	100.0	0.70	-	1.40	1.74	-	9.29
(ERH:46.6%)	40℃1M	88.5	2.55	0.88	5.62	5.26	-	12.94

initial：製造直後、４０℃１Ｍ：４０℃１ヶ月保存後

【００５５】実験例５
実施例１３で製造したアンカーコートを施した後に通常のフィルムコーティングをしたフィルムコーティング錠および実施例１４で製造した通常のフィルムコーティングしたフィルムコーティング錠をガラス瓶に入れ、開栓状態で４０℃／７５%ＲＨ、３ヵ月間保存した後、含量および類縁物質量を測定した。化合物Ａの含量および類縁物質の測定は、実験例３と同じ方法で行った。なおなお、類縁物質Ａについては、測定上アスコルビン酸ナトリウムと分離できなかったため、評価しなかった。その結果、表４に示すように、アンカーコートを施すことによって、含量の低下が少なく、類縁物質の増加も少なくなった。
【表４】

検体	保存条件	残存率	類縁物質(%)				
		(%)	B	C	D	E	F
実施例13	initial	100.0	-	0.39	0.27	-	3.07
(アンカーコート有)	40℃/75%RH3M	94.2	-	-	1.06	-	6.82
実施例14	initial	100.0	-	0.44	0.55	-	3.23
(アンカーコート無)	40℃/75%RH3M	92.3	0.05	-	1.49	0.17	7.70

initial：製造直後、40℃／75%RH3M：40℃、75%RHで3ヶ月保存後

【0056】実験例6
実施例5で製造した製剤を真空乾燥した。その製剤の平衡水分値（ERH）を上記の方法で測定した。その結果は、3．0%であった。真空乾燥した製剤をガラス瓶に入れ、一種はそのままキャップをし、もう一種はさらに容器内を窒素ガスで置換した状態でキャップをし、密栓状態でそれぞれ40℃、1ヵ月間保存した後に、含量および類縁物質量を測定した。化合物Aの含量および類縁物質の測定は、実験例3と同じ方法で行った。なおその結果、表5に示すように、窒素置換したものは有意に含量の低下はなく、また類縁物質量の増加は認められなかった。
【表5】

検体	保存条件	残存率	類縁物質(%)					
		(%)	A	B	C	D	E	F
窒素置換無	initial	100.0	0.70	-	1.40	1.74	-	9.29
	40℃1M	76.8	5.12	1.29	7.08	6.53	-	15.02
窒素置換有	initial	100.0	0.70	-	1.40	1.74	-	9.29
	40℃1M	97.6	2.07	-	1.68	1.87	-	10.68

initial：製造直後、40℃1M：40℃1ヶ月保存後

【0057】実験例7
実施例5で製造した製剤を真空乾燥した。その製剤の平衡水分値（ERH）を上記の方法で測定した。その結果は、3．0%であった。真空乾燥した製剤をガラス瓶に入れ、一種はそのままキャップをし、もう一種はさらに脱酸素剤（エージレス（Z－20PT）：三菱ガス化学社製）を入れ、キャップをし、密栓状態でそれぞれ40℃、1ヵ月間保存した後に、含量および類縁物質を測定した。化合物Aの含量および類縁物質の測定は、実験例3と同じ方法で行った。なおその結果、表6に示すように、脱酸素剤エージレス（Z－20PT）を同封した保存形態では含量の低下を認めず、顕著な類縁物質の増加も認めなかった。
【表6】

検体	保存条件	残存率	類縁物質(%)					
		(%)	A	B	C	D	E	F
脱酸素剤無	initial	100.0	0.70	-	1.40	1.74	-	9.29
	40℃1M	76.8	5.12	1.29	7.08	6.53	-	15.02
脱酸素剤有	initial	100.0	0.70	-	1.40	1.74	-	9.29
	40℃1M	99.8	0.86	-	1.67	1.79	-	7.15

initial：製造直後、40℃1M：40℃1ヶ月保存後

【0058】実験例8
実施例12で製造した素錠および実施例13で製造したアンカーコートを施した後に通常のフィルムコーティングをしたフィルムコーティング錠ならびにアルミ箔で覆い遮光した両製剤を、耐光試験機（スガ試験機社製）を用い、キセノンランプ10万ルクスの照度で12時間光を照射（積算で120万ルックス・時間）した後、含量および類縁物質量を測定した。化合物Aの含量および類縁物質の測定は、実験例2と同じ方法で行った。なお類縁物質Aについては、測定上アスコルビン酸ナトリウムと分離できなかったため、評価しなかった。その結果、表7に示すようにフィルム錠とすることで，含量の低下および類縁物質量の増加が抑制された。
【表7】

検体	保存条件	含量(%)	類縁物質(%)				
			B	C	D	E	F
実施例１３	曝露	97.8	-	0.69	0.81	-	3.39
	遮光	97.9	-	0.47	0.59	-	2.94
実施例１２	曝露	90.4	-	1.25	1.43	-	3.91
	遮光	98.1	-	0.44	0.54	-	2.84

【００５９】実験例９

実施例７で製造したアスコルビン酸ナトリウムを含有する１ｍｇ製剤および実施例９で製造したアスコルビン酸ナトリウムを含有する１００ｍｇ製剤を真空乾燥し、炭酸カリウム飽和塩溶液を含んだデシケータ内で３日間調湿した。それぞれの製剤の平衡水分値（ＥＲＨ）を上記の方法で測定した。その結果は、それぞれ４６．２%、４４．５%であった。それらの製剤をそれぞれガラス瓶に入れさらに脱酸素剤（エージレス（Ｚ－２０ＰＴ）：三菱ガス化学社製）を入れ、キャップをし、密栓状態で、４０℃、１ヶ月間保存した後に、含量および類縁物質量を測定した。化合物Ａの含量および類縁物質の測定は、実験例３と同じ方法で行った。保存後の平衡水分値（ＥＲＨ）はそれぞれ６５．３%、６５．１%であった。その結果、表８に示すように含量の低下および類縁物質量の増加はほとんど認められず安定であった。また、それぞれの製剤を、ガラス瓶に入れ、キャップをし、密栓状態とし、室温で保管（２３～２８℃）し、毎日開栓し、１錠ずつ取り出し、再度キャップを施こす操作を２１日間おこなった。２１日目に取り出した製剤の含量および類縁物質量を測定した。このときの平衡水分値（ＥＲＨ）はそれぞれ４２．０%、３８．３%であった。その結果、表９に示すように、含量の低下および類縁物質量の増加はわずかであり、開栓後も安定な製剤であることが確認された。なお、これら評価では顕著な変化を示す類縁物質Ｃ、Ｄ、Ｆについて評価した。

【表８】

検体	保存条件	残存率	類縁物質(%)		
		(%)	C	D	F
実施例７	initial	100.0	0.36	0.57	4.69
	40℃1M	101.1	0.59	0.64	3.58
実施例９	initial	100.0	0.39	0.23	3.51
	40℃1M	102.4	0.24	-	3.65

initial：製造直後、４０℃１Ｍ：４０℃１ヶ月保存後

【表９】

検体	保存条件	残存率	類縁物質(%)		
		(%)	C	D	F
実施例７	initial	100.0	0.36	0.57	4.69
	21日後	99.8	0.56	0.63	3.24
実施例９	initial	100.0	0.39	0.23	3.51
	21日後	97.8	0.59	0.67	3.73

initial：製造直後

【００６０】実験例１０

実施例７で製造したアスコルビン酸ナトリウムを含有する１ｍｇ製剤および実施例９で製造したアスコルビン酸ナトリウムを含有する１００ｍｇ製剤を真空乾燥し、炭酸カリウム飽和塩溶液を含んだデシケータ内で３日間調湿した。それぞれの製剤の平衡水分値（ＥＲＨ）を上記の方法で測定した。その結果は、それぞれ４６．２%、４４．５%であった。それらの製剤をそれぞれガラス瓶に入れさらに容器内を窒素ガスで置換した状態でキャップをし、密栓状態でそれぞれ40℃、１ヶ月保存した後に、含量および類縁物質を測定した。化合物Ａの含量および類縁物質の測定は、実験例３と同じ方法で行った。その結果、表１０に示すように保存後の含量および類縁物質の変化はほとんどなく安定であることが確認された。なお、この評価では顕著な変化を示す類縁物質Ｃ、Ｄ、Ｆについて評価した。

【表１０】

検体	保存条件	残存率 (%)	類縁物質(%) C	D	F
実施例7	initial	100.0	0.38	0.57	4.69
	40℃1M	98.3	0.57	0.68	8.30
実施例9	initial	100.0	0.39	0.23	3.51
	40℃1M	106.3	0.39	0.25	4.02

initial：製造直後、４０℃１Ｍ：４０℃１ヶ月保存後

【００６１】実験例１１
実施例５で製造したアスコルビン酸ナトリウム無添加の１ｍｇ製剤および実施例１１で製造したアスコルビン酸ナトリウム無添加の１００ｍｇ製剤を真空乾燥し、炭酸カリウム飽和塩溶液を含んだデシケータ内で３日間調湿した。それぞれの製剤の平衡水分値（ＥＲＨ）を上記の方法で測定した。その結果は、それぞれ４６．６%、３７．４%であった。それらの製剤をそれぞれガラス瓶に入れ、さらに脱酸素剤（エージレスＺ－２０ＰＴ：三菱ガス化学社製）を入れ、キャップをし、密栓状態で、４０℃、１ヶ月保存した後に、含量および類縁物質を測定した。化合物Ａの含量および類縁物質の測定は、実験例３と同じ方法で行った。保存後の平衡水分値（ＥＲＨ）はそれぞれ６５．２%、６６．９%であった。その結果、表１１に示すように保存後の含量および類縁物質の変化はほとんどなく安定であることが確認された。なお、この評価では顕著な変化を示す類縁物質Ｃ、Ｄ、Ｆについて評価した。
【表１１】

検体	保存条件	残存率(%)	類縁物質(%) C	D	F
実施例5	initial	100.0	1.40	1.74	9.29
	40℃1M	99.8	1.78	1.86	8.77
実施例11	initial	100.0	2.30	0.39	4.43
	40℃1M	103.0	0.30	0.40	3.97

initial：製造直後、４０℃１Ｍ：４０℃１ヶ月保存後

【００６２】実験例１２
実施例５で製造したアスコルビン酸ナトリウム無添加の１ｍｇ製剤および実施例１１で製造したアスコルビン酸ナトリウム無添加の１００ｍｇ製剤を真空乾燥し、炭酸カリウム飽和塩溶液を含んだデシケータ内で３日間調湿した。それぞれの製剤の平衡水分値（ＥＲＨ）を上記の方法で測定した。その結果は、それぞれ４６．６%、３７．４%であった。それらの製剤をそれぞれガラス瓶に入れさらに容器内を窒素ガスで置換した状態でキャップをし、密栓状態でそれぞれ４０℃、１ヶ月保存した後に、含量および類縁物質を測定した。化合物Ａの含量および類縁物質の測定は、実験例３と同じ方法で行った。その結果、表１２に示すように保存後の含量および類縁物質の変化はほとんどなく安定であることが確認された。なお、この評価では顕著な変化を示す類縁物質Ｃ，Ｄ，Ｆについて評価した。
【表１２】

検体	保存条件	残存率 (%)	類縁物質(%) C	D	F
実施例5	initial	100.0	1.40	1.74	9.29
	40℃1M	96.8	2.23	2.27	9.72
実施例11	initial	100.0	2.30	0.39	4.43
	40℃1M	105.1	0.81	0.52	4.18

initial：製造直後、４０℃１Ｍ：４０℃１ヶ月保存後

【００６３】参考例6
精製水８００ｇに酸化チタン４５．０ｇ、黄色三二酸化鉄１．８０ｇおよび三二酸化鉄１．８０ｇを分散させ、精製水１７００gにヒドロキシプロピルメチルセルロース２９１０（ＴＣ－５）２０６．４ｇおよびマクロゴール６０００　４５．０ｇを溶解し、それらと精製水２００ｇを混合して、被覆剤を製した。
【００６４】参考例7

精製水１３５０ｇにヒドロキシプロピルメチルセルロース２９１０（ＴＣ－５）１５０ｇを溶解し、下掛けの被覆剤を製した。

【００６５】実施例１５

化合物Ａ原末８２．６ｇ、Ｄ－マンニット４２０８．６ｇ、クロスカルメロースナトリウム２４０．０ｇ、軽質無水ケイ酸４４．８ｇおよびアスコルビン酸ナトリウム１６０．０ｇを流動造粒乾燥機（パウレック社製）に入れ、予熱混合し、ヒドロキシプロピルセルロース２２４．０ｇを溶解した溶液３７３３．３ｇをスプレーして、造粒末を得た。得られた造粒末４４９５ｇをパワーミル（昭和化学機械工作所製）を用いて整粒末とした。得られた整粒末４１８５ｇとクロスカルメロースナトリウム２２５．５ｇおよびステアリン酸マグネシウム４４．６ｇをタンブラー混合機（昭和化学機械工作所製）を用いて混合末とし、この混合末４２０７．５ｇを打錠機（菊水製作所製）により打錠し、素錠を得た。

【００６６】実施例１６

実施例１５で得られた素錠に、フィルムコーティング機（フロイント社製）中で、参考例７で得られた下掛け被覆剤を噴霧し、１錠当たり１５ｍｇの被覆を行い、参考例６で得られた被覆剤を噴霧し、１錠当たり１５ｍｇの被覆を行い、フィルムコーティング錠を得た。

【００６７】実施例１７

実施例１５で得られた素錠に、フィルムコーティング機（フロイント社製）中で、参考例６で得られた被覆剤を噴霧し、１錠当たり１５ｍｇの被覆を行い、フィルムコーティング錠を得た。

【００６８】実験例１３

実施例１６で製造したアンカーコートを施した後に通常のフィルムコーティングをしたフィルムコーティング錠および実施例１７で製造した通常のフィルムコーティングしたフィルムコーティング錠をガラス瓶に入れ、そのガラス瓶内に臭化ナトリウム飽和塩溶液を含んだ小型ガラス瓶を入れ、容器内を窒素ガスで置換した状態でキャップをし、密栓状態で４０℃に２ヶ月間保存した後に、化合物Ａの含量および類縁物質量をＨＰＬＣ法で測定した。化合物Ａ及び類縁物質Ｂ～Ｆの測定には、カラム：ＸＴｅｒｒａ　ＭＳ　Ｃ１８　３．５μｍ　４．６ｍｍ　ｘ　１５０ｍｍ（Ｗａｔｅｒｓ社製）、移動相：１０ｍＭ酢酸アンモニウム溶液／アセトニトリル混液（４：３）及びアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム溶液混液（９：１）によるグラジェントを用いた。類縁物質Ｇ及びＨの測定には、カラム：ＣＡＰＣＥＬＬ　ＰＡＫ　Ｃ１８　ＭＧ　５μｍ　４．６ｍｍ ｘ １５０ｍｍ（資生堂製）、移動相：１０ｍＭ酢酸アンモニウム溶液／アセトニトリル混液（５０：１）及びアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム溶液混液（９：１）によるグラジェントを用いた。いずれも、測定波長：２８７ｎｍ、オーブン温度：２５℃付近、溶媒はアセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウム溶液混液（７：３）を用いて行った。類縁物質Ａについては、新試験法により類縁物質Ｇと類縁物質Ｈに分離できることが判った。製剤の平衡水分値（ＥＲＨ）を以下の方法で測定した。その結果は、実施例１６で製造した製剤がinitial２３．３%、保存後５３．９%、実施例１７で製造した製剤がinitia１２５．０%、保存後５１．７%であった。

（製剤平衡水分の測定方法）５錠～３０錠の素錠またはフィルムコーティング錠を使い、２０～２５℃の環境下でRotronic Hygroskop DT（ロトロニック社製）を用いて測定した。その結果、表１３に示すように、アンカーコートの有無による残存率、類縁物質増減の差は認められなかった。

【表１３】

検体	保存条件	残存率 (%)	類縁物質(%)						
			B	C	D	E	F	G	H
実施例１６ (アンカーコート有)	initial	100.0	0.12	0.59	0.60	0.09	5.50	0.25	0.15
	40℃/窒素置換 2M	99.2	0.14	0.66	0.66	-	5.48	0.16	-
実施例１７ (アンカーコート無)	initial	100.0	0.12	0.56	0.57	0.10	5.43	0.24	0.14
	40℃/窒素置換 2M	99.4	0.13	0.65	0.64	-	5.86	0.14	-

initial：製造直後、

４０℃／窒素置換２Ｍ：臭化ナトリウム飽和塩溶液を内封し、容器内を窒素ガスで置換した状態でキャップ密栓して４０℃２ヶ月間

【００６９】実施例１８

化合物Ａ原末１３１５ｇ、Ｄ－マンニット２２９７ｇ、クロスカルメロースナトリウム１９５ｇおよびアスコルビン酸ナトリウム１３０ｇを流動造粒乾燥機（パウレック社製）に入れ、予熱混合し、ヒドロキシプロピルセルロース１３０ｇを溶解した溶液２６００ｇをスプレーして、造粒末を得た。得られた造粒末をパワーミル（昭和化学機械工作所製）を用いて整粒末とした。得られた整粒末９３０ｇとクロスカルメロースナトリウム５０．１ｇおよびステアリン酸マグネシウム９．９ｇを混合し、

この混合末全量を打錠機（菊水製作所製）により打錠し、素錠を得た。

【００７０】実施例１９

実施例１８で得られた素錠に、フィルムコーティング機（フロイント社製）中で、参考例６で得られた被覆剤を噴霧し、１錠当たり１５ｍｇの被覆を行い、フィルムコーティング錠を得た。

【００７１】実験例１４

実施例１９で製造した製剤をガラス瓶に入れ、そのガラス瓶内に酢酸カリウム飽和塩溶液を含んだ小型ガラス瓶を入れ、容器内を窒素ガスで置換した状態でキャップをし、密栓状態で４０℃に２ヶ月間保存した後に、含量および類縁物質量を測定した。含量および類縁物質の測定は、実験例１２と同じ方法で行った。類縁物質Ａについては、新試験法により類縁物質Ｇと類縁物質Ｈに分離できることが判った。製剤の平衡水分値（ＥＲＨ）を以下の方法で測定した。その結果は、initial１７．３%、保存後１９．５%であった。

（製剤平衡水分の測定方法）５錠～３０錠の素錠またはフィルムコーティング錠を使い、２０～２５℃の環境下でRotronic Hygroskop DT（ロトロニック社製）を用いて測定した。その結果、表１４に示すように、含量の低下、類縁物質の増加は、認められなかった。

【表１４】

検体	保存条件	残存率 (%)	類縁物質(%)						
			B	C	D	E	F	G	H
実施例 19	initial	100.0	-	0.13	0.14	-	2.18	-	-
	40℃/窒素置換 2M	101.5	-	0.12	0.13	-	2.23	-	-

initial：製造直後、

４０℃／窒素置換２M：酢酸カリウム飽和塩溶液を内封し、容器内を窒素ガスで置換した状態でキャップ密栓して４０℃２ヶ月間

【００７２】参考例８

精製水１６００ｇに酸化チタン９０．０ｇ、黄色三二酸化鉄３．６０ｇおよび三二酸化鉄３．６０ｇを分散させ、精製水３４００gにヒドロキシプロピルメチルセルロース２９１０（ＴＣ－５）４１２．８ｇおよびマクロゴール６０００９０．０ｇを溶解し、それらと精製水４００ｇを混合して、被覆剤を製した。

【００７３】実施例２０

化合物Ａ原末４０７ｇ、Ｄ－マンニット３９９４ｇ、クロスカルメロースナトリウム２４０ｇおよびアスコルビン酸ナトリウム１６０ｇを流動造粒乾燥機（パウレック社製）に入れ、予熱混合し、ヒドロキシプロピルセルロース１６０ｇを溶解した溶液３２００ｇをスプレーして、造粒末を得た。得られた造粒末４５８８ｇをパワーミル（昭和化学機械工作所製）を用いて整粒末とした。以上の操作を2バッチ実施し、得られた整粒末８７４２ｇとクロスカルメロースナトリウム４７１ｇおよびステアリン酸マグネシウム９３．１ｇをタンブラー混合機（昭和化学機械工作所製）を用いて混合末とし、この混合末８９７６ｇを打錠機（菊水製作所製）により打錠し、素錠を得た。

【００７４】実施例２１

実施例２０で得られた素錠に、フィルムコーティング機（フロイント社製）中で、参考例８で得られた被覆剤を噴霧し、１錠当たり１５ｍｇの被覆を行い、フィルムコーティング錠を得た。

【００７５】実施例２２

化合物Ａ原末１６２６ｇ、Ｄ－マンニット２７７４ｇ、クロスカルメロースナトリウム２４０ｇおよびアスコルビン酸ナトリウム１６０ｇを流動造粒乾燥機（パウレック社製）に入れ、予熱混合し、ヒドロキシプロピルセルロース１６０ｇを溶解した溶液３２００ｇをスプレーして、造粒末を得た。得られた造粒末４５８８ｇをパワーミル（昭和化学機械工作所製）を用いて整粒末とした。以上の操作を2バッチ実施し、得られた整粒末８７４２ｇとクロスカルメロースナトリウム４７１ｇおよびステアリン酸マグネシウム９３．１ｇをタンブラー混合機（昭和化学機械工作所製）を用いて混合末とし、この混合末８９７６ｇを打錠機（菊水製作所製）により打錠し、素錠を得た。

【００７６】実施例２３

実施例２２で得られた素錠に、フィルムコーティング機（フロイント社製）中で、参考例８で得られた被覆剤を噴霧し、１錠当たり１５ｍｇの被覆を行い、フィルムコーティング錠を得た。

【００７７】

【発明の効果】本発明によれば、酸素に不安定な含窒素縮合複素環化合物、特に上記の化合物（Ｉ）または（ＩＩ）を安定化した安定な製剤を得ることができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]		識別記号	FI		テーマコード(参考)
A61P	25/16		A61P	25/16	
	25/18			25/18	
	25/28			25/28	
B65D	81/20		B65D	81/20	C
					F
	81/26			81/26	S

Fターム(参考) 3E067 AA05 AA11 AB81 BA02A
BA03A BA12A BB08A BB14A
CA06 EE21 EE25 EE27 FB11
GA19 GB13 GD10
4C076 AA30 AA31 AA36 AA53 BB01
CC01 DD29 DD38 DD41 DD59Q
EE23 EE32 FF27 FF51 FF65
GG16
4C086 AA01 AA02 BC10 GA02 GA07
MA01 MA02 MA04 MA05 MA07
MA34 MA52 NA03 ZA02 ZA15
ZA16 ZA18 ZA22 ZA94